

## ВЛИЯНИЕ МЕТОДОВ ЛЕЧЕНИЯ ОПУХОЛЕЙ ГИПОФИЗА НА МУЖСКУЮ ПОЛОВУЮ ФУНКЦИЮ

**И. Дедов**, академик РАН и РАМН, **Р. Роживанов**, кандидат медицинских наук, **Г. Мельниченко**, профессор, член-корреспондент РАМН, **А. Григорьев**, кандидат медицинских наук, **О. Манченко**, кандидат медицинских наук, **Л. Рожинская**, доктор медицинских наук,  
Эндокринологический научный центр МЗ РФ, Москва  
**E-mail:** rrozhivanov@mail.ru

*Рассматривается влияние различных методов лечения опухолей гипофиза на половую функцию у мужчин. Отмечено неблагоприятное воздействие в отношении развития гипогонадизма и нарушений половой функции радиологических, а при больших объемах опухолей – и хирургических методов лечения. При медикаментозном лечении пролактиномы уменьшается распространенность гипогонадизма и нарушений половой функции. Благоприятные прогностические признаки – небольшой объем аденомы и отсутствие гипогонадотропного гипогонадизма до терапии.*

**Ключевые слова:** половая функция, гипогонадизм, опухоль гипофиза.

Как известно, при опухолях гипофиза и некоторых методах лечения, часто развиваются нарушения половой функции (НПФ) у мужчин, значительно снижающие качество жизни [1, 2, 4].

В связи с этим нами изучено влияние методов лечения опухолей гипофиза на половую функцию у мужчин.

В ретроспективное исследование были включены мужчины (132 человека) с опухолями гипофиза (пролактиномой, соматотропиномой, кортикотропиномой и гормонально «неактивной» аденомой – табл. 1). Критериями исключения являлось наличие в анамнезе травм или хи-

рургических вмешательств на половых органах. Результаты представлены в виде медиан и интерквартильных отрезков (Me[25%; 75%]), а также процентов.

Для терапии пролактиномы применялись хирургический и медикаментозный методы (см. табл. 1). До операции у всех пациентов, подвергнутых хирургическому лечению, была выявлена макроаденома, при этом ремиссия была достигнута у половины из них, а при проведении медикаментозной терапии у 12 (31%) пациентов до нее была выявлена микроаденома; ремиссия достигнута у 33 (85%). В случае соматотропиномы при хирургическом лечении у 34 (92%) пациентов до операции была выявлена макроаденома, ремиссия достигнута у 19 (51%); при радиологическом методе она обнаружена у всех больных до телегамматерапии, ремиссия была достигнута у 2.

При кортикотропиноме до операции у 6 (86%) больных выявлена микроаденома, ремиссия достигнута у 5 (71%); при протонотерапии соответствующие результаты составили 13 (93%) и 11 (79%), при гормонально «неактивной» аденоме у всех больных выявлена макроаденома, продолженный рост опухоли отмечен у 6 (30%).

Поскольку исследование являлось ретроспективным, отсутствовала возможность детализации и конкретного нарушения половой функции, в связи с этим к НПФ относили любые расстройства эрекции, полового влечения, эякуляции, оргазма, а также снижение частоты половых контактов. Сведения получали из историй болезни пациентов.

Верификация нейроэндокринологического диагноза проводилась в соответствии с международными клиническими рекомендациями [6, 8, 14]. Осуществлялась магнитно-резонансная томография головного мозга на аппарате Magnetom-Impact (Siemens, Германия). В динамике оценивали уровень лютеинизирующего (ЛГ), фолликулостимулирующего (ФСГ) гормонов и общего тестостерона. Уровень ЛГ (норма – 2,5–11,0 ЕД/л), ФСГ (норма 1,6–9,7 ЕД/л) и тестостерона (норма 12,0–33,3 нмоль/л) определяли на автоматическом хемилюминес-

Таблица 1

### Характеристика пациентов (Me[25%; 75%])

Метод лечения	Число больных	Возраст, годы	ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	Длительность заболевания, годы	Срок после лечения, годы
<b>Пролактинома</b>					
Хирургический	12	30 [28; 32]	27,8 [21,1; 30,7]	4 [3; 7]	1,0 [0; 2,5]
Медикаментозный (терапия агонистами дофамина)	39	34 [27; 45]	26,9 [24,8; 30,3]	5 [4; 6]	2 [1; 2]
<b>Соматотропинома</b>					
Хирургический	37	43 [37; 49]	31,2 [27,5; 33,8]	8 [3; 12]	1,0 [0,5; 2,0]
Радиологический (телегамматерапия)	3	41 [30; 43]	26,3 [25,5; 28,9]	9 [6; 11]	6 [1; 10]
<b>Кортикотропинома</b>					
Хирургический	7	29 [21; 47]	27,3 [21,9; 32,4]	8 [5; 9]	2 [1; 8]
Радиологический (протонотерапия)	14	21 [17; 33]	25,0 [22,8; 27,0]	5 [3; 8]	2 [1; 5]
<b>Гормонально «неактивная» аденома</b>					
Хирургический	20	52 [40; 58]	27,2 [24,2; 30,0]	2 [1; 7]	1,0 [1,0; 1,5]

*Примечание.* Во всех случаях хирургическое лечение представляло собой трансназальную аденомэктомию; ИМТ – индекс массы тела.

центном анализаторе Vitros Eci (Johnson and Johnson, Великобритания).

Статистическая обработка полученных данных проведена с использованием пакета прикладных программ STATISTICA [3]. Сравнение групп осуществлялось непараметрическими методами с использованием U-критериев Манна–Уитни, Вилкоксона и Мак-Немара. Статистически значимыми считали различия при  $p < 0,05$ .

Оперативное лечение не приводило к уменьшению числа лиц с гипогонадизмом и НПФ у мужчин с опухолями гипофиза, за исключением группы пациентов с кортикотропиномой (рис. 1 и 2).

Для кортикотропиномы характерен наименьший объем опухоли – 150 [51; 480] мм<sup>3</sup>. Кроме того, при отсутствии послеоперационного гипогонадизма исходно у пациентов объем опухоли был меньше, чем у тех, у кого после операции выявлен гипогонадизм. Так, послеоперационный гипогонадизм при пролактиноме отсутствовал у пациентов с объемом опухолей 4250 и 6334 мм<sup>3</sup>, при соматотропиноме – 1532 [666; 2774] мм<sup>3</sup>, при гормонально «неактивной» аденоме – 4816 и 1958 мм<sup>3</sup>, но выявлялся при объеме опухолей соответственно 24295 [14026; 36266]; 7168 [4748; 10427] и 16565 [11804; 22657] мм<sup>3</sup>. Полученные данные показывают, что большой размер аденомы гипофиза – прогностически неблагоприятный признак развития послеоперационного гипогонадизма и НПФ.

Кроме того, у мужчин с пролактиномой и отсутствием послеоперационного гипогонадизма была сохранена секреция гонадотропинов до операции. Так, предоперационный уровень ЛГ у 2 пациентов при отсутствии послеоперационного гипогонадизма составлял соответственно 2,8 и 3,0 ЕД/л, в то время как у больных с его наличием – 1,5 [0,6; 1,9] ЕД/л; уровень ФСГ составил соответственно 3,7 и 10,3 против 1,2 [0,5; 1,7] ЕД/л. Для мужчин с соматотропиномой и отсутствием послеоперационного гипогонадизма была характерна та же тенденция: предоперационный уровень ЛГ при отсутствии послеоперационного гипогонадизма составлял 3,1 [1,9; 4,7] ЕД/л, с его наличием – 1,7 [1,0; 2,4] ЕД/л ( $p = 0,009$ ); уровень ФСГ – соответственно 4,7 [3,6; 6,4] и 3,0 [2,4; 5,4] ЕД/л ( $p = 0,12$ ), тестостерона – 13,5 [11,0; 18,1] и 4,8 [3,2; 8,9] нмоль/л ( $p < 0,001$ ). Полученные данные свидетельствуют о том, что наличие предоперационного гипогонадотропного гипогонадизма является прогностически неблагоприятным признаком развития послеоперационного гипогонадизма и НПФ.

Для единственного мужчины с кортикотропиномой, у которого отмечалось развитие послеоперационного гипогонадизма, было характерно отсутствие ремиссии основного заболевания, что демонстрирует негативное воздействие избыточной выработки кортизола на развитие гипогонадизма и НПФ. После оперативного лечения уровень тестостерона, ЛГ и ФСГ у этого пациента составил соответственно 10,2 нмоль/л; 4,2 и 4,4 ЕД/л.

В зарубежных исследованиях отмечено восстановление половой функции у мужчин после хирургического лечения аденомы гипофиза [5, 12], однако ни у кого из пациентов с дооперационным гипогонадизмом не было улучшения после хирургического лечения [13]. При этом трансфеноидальная аденомэктомия, выполненная по поводу «неактивной» аденомы, приводила как к восстановлению функции гипофиза, так и к ее нарушению [10].

При терапии соматотропиномы и кортикотропиномы также применялись радиологические методы лечения. Так, 3 пациентам с соматотропиномой была проведена телегамматерапия. До операции средний объем опухоли составил 2321 [1776; 2784] мм<sup>3</sup>; гипогонадизм развился у всех пациентов (исходно он был у 1 пациента). Уровень тестостерона до и после воздействия составил соответственно 12,6 [0,6; 13,1] и 4,4 [0,8; 11,1] нмоль/л.

Протонотерапия, проведенная 14 пациентам с кортикотропиномой, не привела к уменьшению распространенности гипогонадизма (соответственно 57 и 50% до и после протонотерапии;  $p = 1,0$ ) и НПФ (79 и 64%;  $p = 1,0$ ). При этом не выявлено статистически значимых различий в исходных исследуемых показателях, отмечалась лишь тенденция к увеличению уровня тестостерона у пациентов без гипогонадизма после протонотерапии (предоперационный уровень тестостерона соответственно 6,4 [3,8; 12,5] и 14,5 [8,4; 23,7] нмоль/л;  $p = 0,08$  – у пациентов с постлучевым гипогонадизмом и без такового), что также свидетельствует о неблагоприятном прогностическом значении предлучевого гипогонадизма.

Медикаментозный метод лечения применялся у пациентов с пролактиномой и привел к уменьшению объема аденомы, а также к улучшению выработки тестостерона и гонадотропинов, что сопровождалось уменьшением распространенности гипогонадизма и НПФ (табл. 2).

При этом были выявлены статистически значимые различия в исходном объеме аденомы (меньше – у пациентов

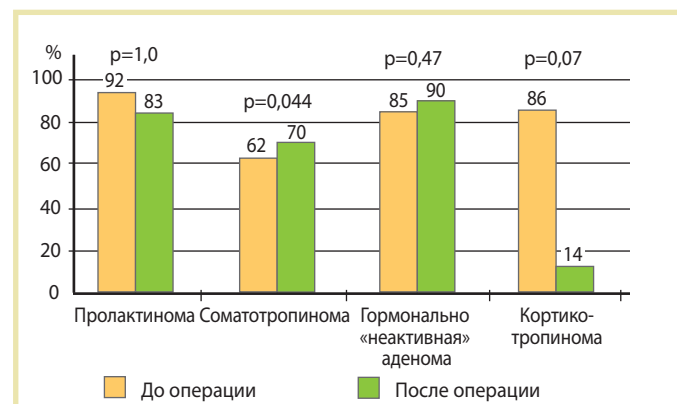


Рис. 1. Распространенность гипогонадизма у пациентов с опухолями гипофиза

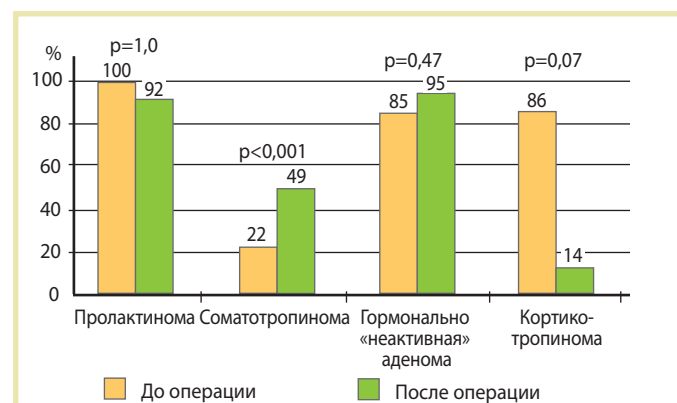


Рис. 2. Распространенность нарушений половой функции у пациентов с опухолями гипофиза

Таблица 2

**Результаты обследования пациентов исходно и на фоне медикаментозной терапии пролактиномы**

Показатель	До терапии (n=39)	После терапии (n=39)	p
Объем аденомы, мм <sup>3</sup>	1683 [413; 3359]	523 [122; 1197]	<0,001
Общий тестостерон, нмоль/л	5,6 [3,2; 8,3]	13,5 [8,7; 16,4]	<0,001
ЛГ, ЕД/л	2,0 [1,4; 2,8]	2,6 [2,1; 3,5]	0,013
ФСГ, ЕД/л	2,0 [1,0; 2,9]	2,9 [2,0; 4,2]	0,005
Распространенность гипогонадизма, %	95	31	<0,001
Распространенность НПФ, %	82	31	0,002

Таблица 3

**Результаты обследования пациентов в зависимости от наличия гипогонадизма после терапии**

Показатель	Наличие гипогонадизма (n=12)	Отсутствие гипогонадизма (n=27)	p
Объем аденомы, мм <sup>3</sup>	3244 [2229; 9364]	952 [122; 2176]	0,004
Общий тестостерон, нмоль/л	5,9 [3,3; 7,0]	5,6 [2,8; 9,2]	0,59
ЛГ, ЕД/л	1,8 [1,5; 2,4]	2,1 [1,0; 3,1]	0,50
ФСГ, ЕД/л	1,8 [0,4; 2,4]	2,0 [1,2; 3,3]	0,49
Достижение ремиссии, %	58 (7/12)	100 (27/27)	0,014

без гипогонадизма) и наличии ремиссии заболевания (достигнута у всех пациентов без гипогонадизма; табл. 3).

Полученные данные свидетельствуют о высокой эффективности медикаментозной терапии пролактиномы в плане устранения гипогонадизма и НПФ, при этом следует отметить важность достижения ремиссии. Кроме того, прогностически благоприятным признаком является небольшой исходный объем аденомы.

Полученные результаты согласуются с данными зарубежных исследователей. Так, А. Colao и соавт. на фоне медикаментозного лечения пролактиномы отметили нормализацию уровня тестостерона у большинства мужчин с микропролактиномами [7]. Восстановление половой функции также происходило при достижении нормопролактинемии на фоне медикаментозной терапии, хотя это и зависело от адекватности повышения секреции тестостерона. В более поздних исследованиях также сообщается об увеличении количества эрекции у мужчин с гиперпролактинемией при терапии каберголином [9].

Таким образом, наиболее неблагоприятными являются радиологические, а при больших размерах опухолей гипофиза – и хирургические методы лечения. Медикаментозный метод лечения пролактиномы при достижении ремиссии основного заболевания приводит к уменьшению распространенности гипогонадизма и НПФ. В любом случае небольшой размер опухоли и отсутствие гипогонадотропного гипогонадизма до воздействия на гипофиз представляют собой прогностически благоприятные признаки.

**Литература**

1. Диагностика и лечение нейроэндокринных заболеваний / под ред. Дедова И.И. – М.: Адамант, 2003. – 56 с.
2. Козлов Г.И. Реабилитация мужчин с нарушениями половых функций при различной эндокринной патологии: автореф. дисс. ... докт. мед. наук. – М., 1990–43 с.
3. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. – М., 2002. – 312 с.
4. Репродуктивная эндокринология: в 2 т. / под ред. С.К. Йена, Р.Б. Джаффе. – М.: Медицина, 1998. – 704 и 432 с.
5. Arafah B., Manni A., Brodkey J. et al. Cure of hypogonadism after removal of prolactin-secreting adenomas in men // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 1981; 52: 91–94.
6. Casanueva F., Molitch M., Schlechte J. et al. Guidelines of the Pituitary Society for the diagnosis and management of prolactinomas // Clin. Endocrinol. (Oxf.). – 2006; 65 (2): 265–273.
7. Colao A., Vitale G., Cappabianca P. et al. Outcome of cabergoline treatment in men with prolactinoma: effects of a 24-month treatment on prolactin levels, tumor mass, recovery of pituitary function, and semen analysis // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2004; 89: 1704–1711.
8. Cook D., Ezzat S., Katznelson L. et al. Vance and AACE Acromegaly Guidelines Task Force AACE Medical Guidelines for Clinical Practice for the diagnosis and treatment of acromegaly // Endocrinol. Pract. – 2004; 10 (3): 213–225.
9. De Rosa M., Zarrilli S., Vitale G. et al. Six months of treatment with cabergoline restores sexual potency in hyperprolactinemic males: an open longitudinal study monitoring nocturnal penile tumescence // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2004; 89: 621–625.
10. Fatemi N., Dusick J., Mattozo C. et al. Pituitary hormonal loss and recovery after transsphenoidal adenoma removal // Neurosurgery. – 2008; 63 (4): 709–718; discussion 718–719.
11. Ma C., Shi J. Male infertility caused by pituitary adenoma // Zhonghua Nan Ke Xue. – 2006; 12 (1): 75–77, 79.
12. Murray F., Cameron D., Ketchum C. Return of gonadal function in men with prolactin-secreting pituitary tumors // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 1984; 59: 79–85.
13. Nelson Jr., Tucker Jr., Becker D. Residual anterior pituitary function following transsphenoidal resection of pituitary macroadenomas // J. Neurosurg. – 1984; 61: 577–580.
14. Nieman L., B. Biller M., Findling J. Montori The Diagnosis of Cushing's Syndrome: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2008; 93 (5): 1526–1540.

**IMPACT OF TREATMENTS FOR PITUITARY TUMORS ON MALE SEXUAL FUNCTION**

**I. Dedov**, Academician of the Russian Academy of Sciences and the Russian Academy of Medical Sciences; **R. Rozhivanov**, Candidate of Medical Sciences; **Professor G. Melnichenko**, Correspondent Member of the Russian Academy of Medical Sciences; **A. Grigoryev**, Candidate of Medical Sciences; **O. Manchenko**, Candidate of Medical Sciences; **L. Rozhinskaya**, MD

Endocrinology Research Center, Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow

The paper considers the impact of various treatments for pituitary tumors on male sexual function. It is noted that radiological treatments have a negative impact on the development of hypogonadism and sexual dysfunctions, so have surgical treatments for large-size tumors. Medical treatment for prolactinoma reduces the incidence of hypogonadism and sexual dysfunctions. Pretreatment small-size adenoma and no hypogonadotropic hypogonadism are good prognostic signs.

**Key words:** sexual function, hypogonadism, pituitary tumor.